







**Bone cement.**

<b>Patent number:</b>	EP0228592 (A2)	<b>Also published as:</b>	
<b>Publication date:</b>	1987-07-15		EP0228592 (A3)
<b>Inventor(s):</b>	SCHERF HELGA PROF DR [DE]; LODENKAEMPER URSULA [DE] +		DE3543164 (A1)
<b>Applicant(s):</b>	GMT MEDIZINISCHE TECHNIK GMBH [DE] +	<b>Cited documents:</b>	
<b>Classification:</b>			EP0234004 (A2)
- international:	A61L24/00; A61L24/00; (IPC1-7): A61L25/00		EP0025698 (A2)
- european:	A61L24/00H2		US4563485 (A)
<b>Application number:</b>	EP19860116813 19861203		EP0070543 (A2)
<b>Priority number(s):</b>	DE19853543164 19851206		

**Abstract of EP 0228592 (A2)**

The bone cement releases over a long period antibacterial substances which have a relatively wide organism spectrum and consists of a mixture of at least one antibacterial substance and a methacrylic-based plastic which can be cured by addition of a monomer. The antibacterial substance takes the form of a gyrase inhibitor from the group of fluoroquinolones. Gyrase inhibitors which can be used are ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, enoxacin or CI 934. The plastic which can be cured takes the form of a copolymer powder supplemented with zirconium dioxide.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 86116813.6

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 L 25/00**

(22) Anmeldetag: 03.12.86

(30) Priorität: 06.12.85 DE 3543164

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.07.87 Patentblatt 87/29

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: GMT Gesellschaft für medizinische Technik  
mbH  
Holstenstrasse 2  
D-2000 Hamburg 50(DE)

(72) Erfinder: Scherf Helga Prof. Dr.  
Farnstrasse 3  
D-2000 Hamburg 63(DE)

(72) Erfinder: Lödenkamper Ursula  
Weisse Rose 6  
D-2000 Hamburg(DE)

(74) Vertreter: Heldt, Gert, Dr. Dipl.-Ing.  
Neuer Wall 59 III  
D-2000 Hamburg 36(DE)

(54) Knochenzement.

(57) Ein Knochenzement, der über einen großen Zeitraum antibakterielle Substanzen freisetzt, die ein relativ großes Keimspektrum besitzen besteht aus einer Mischung aus mindestens einer antibakteriell wirkenden Substanz und einem unter Beigabe eines Monomers aushärtbaren Kunststoff auf Methacrylbasis. Die antibakteriell wirkende Substanz ist als ein Gyrasehemmer aus der Gruppe der Fluochinolone ausgebildet. Als Gyrasehemmer können Ofloxacin, Pefloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin oder CI 934 Verwendung finden. Der aushärtbare Kunststoff ist als ein mit Zirkondioxyd angereichertes Copolymerpulver ausgebildet.

**EP 0 228 592 A2**

1 Die Erfindung betrifft einen Knochenzement bestehend  
aus einer Mischung aus mindestens einer antibakteriell  
wirkenden Substanz und einem unter Beigabe eines Mono-  
mers aushärtbaren Kunstharz auf Methacrylatbasis.

5

Ein derartiger Knochenzement hat sich in der Vergangen-  
heit gut bewährt. Allerdings stellte sich heraus, daß  
die bis jetzt verwendeten antibakteriell wirkenden Sub-  
stanzen in manchen Fällen von Knocheninfektionen nicht  
10 in der Lage waren, das auftretende Keimspektrum zu er-  
fassen. Darüber hinaus ergaben sich in manchen Fällen  
der verwendeten Antibiotika Schwierigkeiten aufgrund  
der bei der Aushärtung des Knochenzements auftretenden  
Reaktionswärme. Bei der Aushärtung des Kunstharzes  
15 aufgrund des ihm beigemischten Monomers tritt eine Re-  
aktionswärme auf, die innerhalb des Knochenzements ein  
Temperaturniveau erreicht, das ausreicht, um manche dem  
Kunstharz beigemischte Antibiotika in ihrer Wirkung  
zu beeinträchtigen. In manchen Fällen wurden diese Anti-  
20 biotika so weitgehend geschädigt, daß sie nicht mehr in  
der Lage waren, die in einem Entzündungsherd vorhandenen  
Keime abzutöten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, den  
25 Knochenzement der einleitend genannten Art so zu ver-  
bessern, daß er in der Lage ist, über einen möglichst  
großen Zeitraum antibakterielle Substanzen freizusetzen,  
die ein relativ großes Keimspektrum besitzen.

30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß  
die antibakteriell wirkende Substanz als ein Gyrasehemmer  
aus der Gruppe der Fluochinolone ausgebildet ist.

1 Ein derartiger Knochenzement besitzt ein relativ  
großes Keimspektrum, das nicht nur *Pseudomonas aeruginosa*  
sondern auch die Enterobacteriaceae und grampositive  
Kokken umfassen. Die Fluorchinolone besitzen einen bak-  
5 teriziden Wirkungsmechanismus und sind in weitem Um-  
fange temperaturunempfindlich. Es hat sich herausge-  
stellt, daß sie durch die Wärmeentwicklung, die beim  
Polymerisationsprozeß des Knochenzements entsteht, in  
ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigt werden. Darüber  
10 hinaus werden sie in den Kunstharz des Knochenzementes  
so eingebunden, daß sie über eine relativ lange Zeit-  
dauer von beispielsweise zehn Monaten in relativ gleich-  
mäßigen Dosen freigesetzt werden.

15 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung  
ist als Gyrasehemmer ein Ofloxacin vorgesehen. Dieses  
Ofloxacin besitzt zwei bakterizide Mechanismen, die  
auf Keime eines relativ großen Keimspektrums einwirken.  
Daher ist gerade das Ofloxacin für eine antibakterielle  
20 Lokalthherapie besonders gut geeignet.

Weitere Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus  
der nachfolgenden ausführlichen Beschreibung und den  
beigefügten Zeichnungen, in denen eine bevorzugte Aus-  
25 führungsform der Erfindung beispielsweise veranschau-  
licht.

In den Zeichnungen zeigen:

30. Fig. 1 : eine Ansicht einer bestimmten Menge  
eines aushärtbaren Kunstharzes zur  
Herstellung von Knochenzement,

Fig. 2 : eine Seitenansicht eines in einem Gefäß  
aufbewahrten flüssigen Monomers zur Her-  
35 stellung von Knochenzement,

1            Fig. 3 : eine Seitenansicht eines mit einer anti-  
bakteriell wirkenden Substanz gefüllten  
Gefäßes und

5            Fig. 4 : eine Seitenansicht eines Mischbehälters,  
der zum Teil mit einer teigigen Mischung  
gefüllt ist.

10           Ein Knochenzement besteht im wesentlichen aus einem aus-  
härtbaren Kunstharz 1 auf Methacrylatbasis, einem flüs-  
sigen Monomer 2 sowie einer antibakteriell wirkenden Sub-  
stanz 3. Das flüssige Monomer 2 wird in einem Meßbehälter  
4, die antibakteriell wirkende Substanz 3 in einem Meß-  
behälter 5 abgemessen.

15           Um eine bestimmte Menge eines Knochenzements 6 herzustel-  
len, wird eine entsprechende Menge des aushärtbaren Kunst-  
harzes 1 in einen Mischbehälter 7 eingefüllt. Die dabei  
verwendete Menge des aushärtbaren Kunstharzes 1 entspricht  
20           der für eine bestimmte Zementierungsaufgabe benötigten  
Menge. Beispielsweise ist die in den Mischbehälter 7 ein-  
gefüllte Menge des aushärtbaren Kunstharzes 1 dafür  
vorgesehen, um ein bestimmtes nicht dargestelltes Endo-  
gelenk in einen entsprechend vorbereiteten nicht darge-  
25           stellten Knochen einzusetzen.

30           Zu dem in den Mischbehälter 7 eingefüllten aushärtbaren  
Kunstharz 1 wird die antibakteriell wirkende Substanz 3  
hinzugefügt, die im Meßbehälter 5 abgemessen worden ist.  
Dabei erfolgt die Abmessung der antibakteriell wirkenden  
Substanz 3 entsprechend der Menge des benötigten Kunst-  
harzes 1. Dabei wird einem als Kunstharz 1 verwendeten  
Copolymerpulver ein Ofloxacin als Gyrasehemmer im Ver-  
hältnis von 10:1 zugemischt.

1 Nachdem das Copolymerpulver und das Ofloxacin mit  
Hilfe eines Spatels 8 kräftig durchmischt worden  
sind, wird dem Gemisch das im Meßbehälter 4 abge-  
messene flüssige Monomer 2 beigegeben. Die Menge  
5 des flüssigen Monomers 2 wird dabei so bemessen,  
daß nach intensiver Durchmischung des mit der anti-  
bakteriell wirkenden Substanz durchgemischten Kunst-  
harzes 1 mit dem flüssigen Monomer 2 eine teigige  
Masse 9 entsteht, die ohne Schwierigkeit in einen  
10 nicht dargestellten Knochen eingebracht werden kann.  
Zur Herstellung dieser teigigen Masse 9 wird das  
aus dem Kunstharz 1, der antibakteriell wirkenden  
Substanz 3 sowie dem flüssigen Monomer 2 bestehende  
Gemisch mit dem Spatel 8 kräftig durchmischt, bis  
15 sich die teigige Masse 9 ausbildet. Dabei wird im  
Regelfall ein Mischungsverhältnis von aushärtbarem  
Kunstharz 1 zu flüssigem Monomer 2 wie 2:1 einge-  
halten. Beispielsweise wird einer Menge von 40 g aus-  
härtbarem Kunstharz 20 ml flüssiges Monomer hinzu-  
20 gefügt.

Zweckmäßigerweise wird dem aushärtbaren Kunstharz 1  
vor der Zugabe der antibakteriell wirkenden Substanz  
3 ein Zirkondioxyd hinzugemischt. Dieses Zirkondioxyd  
25 bewirkt eine gleichmäßige Freisetzung der antibak-  
teriellen Substanz aus dem in den Knochen eingebrach-  
ten und inzwischen ausgehärteten Knochenzement.

Statt des Ofloxacin können auch andere Fluochinolone  
30 als Gyrasehemmer eingesetzt werden. Beispielsweise  
ist es möglich, statt des Ofloxacin auch Pefloxacin,  
Ciprofloxacin, Enoxacin oder CI 934 zu verwenden.

- 1 Unabhängig von der Art des verwendeten Gyrasehemmers  
werden alle der genannten Substanzen in Pulverform  
mit dem ebenfalls in Pulverform vorliegenden Kunst-  
harz 1 vermischt. Dabei werden je nach dem jeweils  
5 beabsichtigten Einsatzzweck feste Mischungsverhältnis-  
se eingehalten, die sich im Verhältnis des Gyrase-  
hemmers zum Copolymerpulver zwischen 1:10 und 1:20  
bewegen. Für Therapiezwecke hat sich das Mischungs-  
verhältnis 1:20 als besonders wirkungsvoll erwiesen.

10

- Nachdem die Pulvermischung aus Gyrasehemmer und Kunst-  
harz 1 während einiger Minuten kräftig durchmischt  
worden ist, wird das Monomer 2 in flüssiger Form dem  
Gemisch beigegeben. Durch die Beigabe entsteht ein  
15 teigiger Knochenzement, bei dem dem als Copolymer-  
pulver vorgesehenen Kunstharz 1 das flüssige Monomer  
2 im Verhältnis 2:1 beigegeben wird. Beispielsweise  
werden 40 g Copolymerpulver 20 ml flüssiges Monomer  
hinzugefügt. Die auf diese Weise erhaltene teigige  
20 Masse enthält von der antibakteriell wirkenden Sub-  
stanz 3 je nach Verwendungszweck des Knochenzements  
2 g, 3 g oder 4 g. Der auf diese Weise erhaltene Knochen-  
zement besitzt eine hohe Wirkstoffkonzentration am Ort  
der Infektion und ist daher zu einer antibakteriellen  
25 Lokaltherapie gut geeignet.

Patentansprüche:

- 1 1. Knochenzement bestehend aus einer Mischung aus mindestens einer antibakteriell wirkenden Substanz und einem unter Beigabe eines Monomers aushärtbaren Kunstharz auf Methacrylatbasis, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die antibakteriell wirkende Substanz (3) als ein Gyrasehemmer aus der Gruppe der Fluorchinolone ausgebildet ist.



- 1 2. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gyrasehemmer ein Ofloxacin vorgesehen ist.
3. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gyrasehemmer ein Pefloxacin vorgesehen ist.  
5
4. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gyrasehemmer ein Ciprofloxacin vorgesehen ist.  
10
5. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gyrasehemmer ein Enoxacin vorgesehen ist.
6. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gyrasehemmer CI 934 vorgesehen ist.  
15
7. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als aushärtbarer Kunstharz (1) ein Copolymerpulver vorgesehen ist.  
20
8. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als aushärtbarer Kunstharz (1) ein mit Zirkondioxyd angereichertes Copolymerpulver vorgesehen ist.
9. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gyrasehemmer dem Copolymerpulver in  
25 Pulverform beigemischt ist.
10. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Gyrasehemmer dem Copolymerpulver in  
30 einem festen Verhältnis beigemischt ist, das zwischen 1:10 und 1:20 liegt.

- 1 11. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Gyrasehemmer dem Copolymerpulver zu Therapie zwecken im Verhältnis 1:20 beigemischt ist.
- 5 12. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß dem mit dem Gyrasehemmer vermischten Copolymerpulver das Monomer (2) in flüssiger Form beigemischt ist.
- 10 13. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Gyrasehemmer vermischte Copolymerpulver nach Zugabe des flüssigen Monomers (2) einen Teig bildet.
- 15 14. Knochenzement nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Copolymerpulver mit dem flüssigen Monomer (2) im Verhältnis von 2:1 steht.

Fig. 1

0228592



Fig. 2

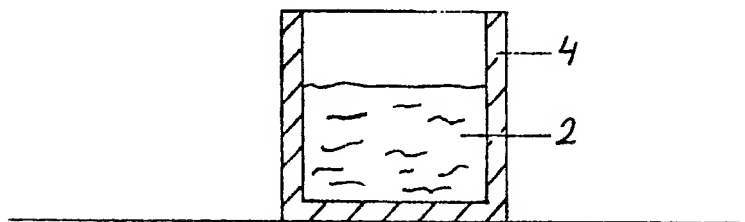


Fig. 3

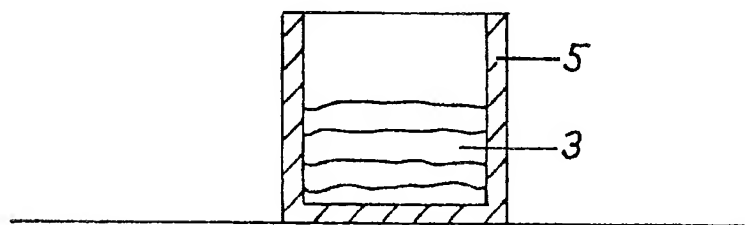


Fig. 4

